

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LARUELLE André Robert

né le 16 Janvier 1932

à ÉGUZON (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

1960

ALPHACHYMOTRYPSINE

Contribution à l'étude de l'ENZYMOTHÉRAPIE

Président : Monsieur FUNCK-BRENTANO, Professeur de la Chaire de Clinique Gynécologique

Année 1960

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

LARUELLE André Robert
né le 16 Janvier 1932
à EGUZON (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

1960

ALPHACHYMOTRYPSINE
Contribution à l'étude de l'Enzymothérapie.

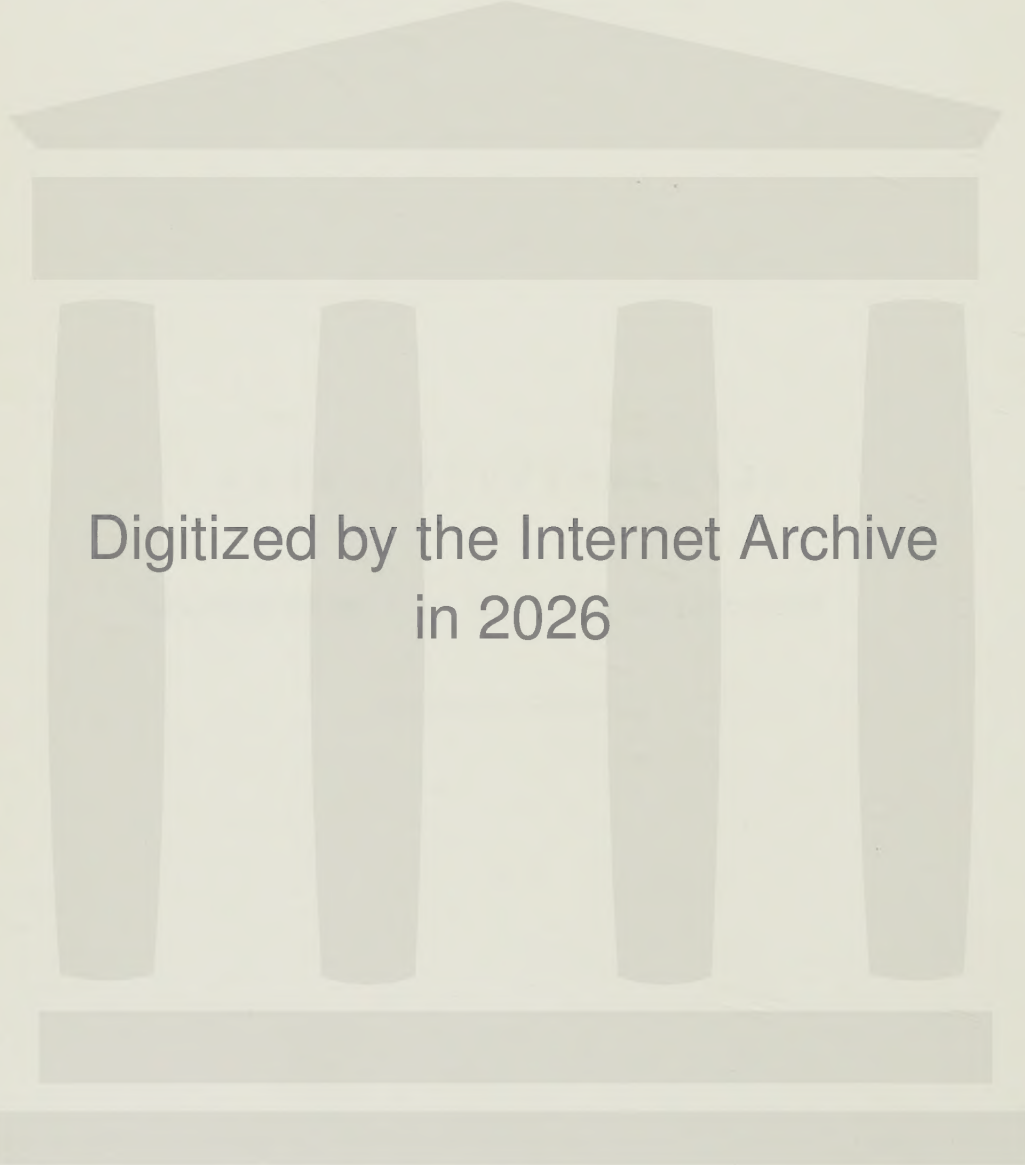
Président : Monsieur FUNCK-BRENTANO
Professeur de la Chaire de Clinique Gynécologique.



ALPHACHYMOTRYPSINE

Contribution à l'étude de l'ENZYMOTHERAPIE

=====



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550421_0006

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.) BENARD (H.) BROCC (P.) BULLIARD (H.) CADENAT (F.)
CHABROL (E.) CHAMPY (C.) CHEVALLIER (P.) DEBRE (R.) DONZELOT (E.)
GASTINEL (P.) GUILLAIN (G.) HALPHEN (E.) HARVIER (P.) HAZARD (R.)
HEUYER (G.) LANTUEJOUL (P.) LAROCHE (G.) LAUBRY (C.) LEVY-SOLAL (E.)
LIAN (C.) LOEPER (M.) MARION (G.) MATHIEU (P.) MOCQUOT (P.)
MONDOR (H.) MONOD (R.) MOREAU (R.) OLIVIER (E.) PASTEUR VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.) STROHL (A.) TANON (L.)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Cordier (G.)
" (Pr à titre personnel)	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie	Fasquelle (R.)
Biochimie médicale	Jayle (M. F.)
" " (Pr à titre personnel)	Schapira (G.)
Biologie appliquée à l'Ed. Phys. & Sports	Chailley-Bert (P.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
" " (Pr à titre personnel)	Bourlière (F.)
Cancérologie Médicale et sociale	Bernard (J.)
Clinique carcinol. Chirur. (Inst. Roussy)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
(Beaujon	Sicard (A.)
(Cochin	Quénu (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel Dieu	Patel (J.)
(St Antoine	Gosset (J.)
(Salpêtrière	Moulonguet (P.)
Clin. Chirurgie Inf. et orth. (Enfants Mal.)	Fèvre (M.)
Clin. Chirur. Orthop. et répar. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clin. Chirurg. cardio-vascul. (Broussais)	Gaudart-d'Allaines (F. de)
Clin. Chirurg. pleuro-pulmonaire - (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique génétique médicale (Enf. Mal.)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique mal. cutanées et syphil. (St Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enf. Mal.)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bern.)	Mollaret (P.)
Clin. mal. mentales et encéphale (Ste Anne)	Delay (J.)
Clin. maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clin. des maladies du syst.Nerv.(Salpêtrière)	Alajouanine (T.)
(Boucicaut	Lenègre (J.)
(Broussais	Soulié (P.)
Cliniques médicales (Cochin	Justin-Besançon (L.)
(Hôtel Dieu	Bariéty (M.)
(Pitié	Dreyfus (G.)
(St Antoine	Kourilsky (R.)
Clinique méd. hydrologie therap. et clim.(Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clin.diabète sucré et mal.nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
(Baudelocque	Lacomme (M.)
Cliniques obstétricales (Foch	Merger (R.)
Clin.obstétricale et gynécologique (Port Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngol. (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique Pédiâtrie et puériculture (St Vincent)	Lelong (M.)
Clinique pédiâtrie sociale (Enfants Malades)	Marie (J.)
Clinique pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psych. infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clin. rhumatologie méd. et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clin. thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Sénèque (J.)
Clinique therap. médicale (St Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	Fey (B.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la méd. et chir. (Lariboisière)	Sèze (S.de)
Histologie	Verne (J.)
Hygiène et clin. de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
" " (Pr à titre personnel)	Deparis (M.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piedelièvre (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Merklen (F.P.)
Pathologie médicale	Milliez (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	Garcin (R.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
" (Pr à titre personnel)	Levy (Melle J.)
Physiologie	Binet (L.)
" (Pr à titre personnel)	Bargeton (D.)
Physique médicale	Dognon (A.)
" " (Pr à titre personnel)	Djournon (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Techn. chirurgicale et chirurgie expérimentale	Léger (L.)
Thérapeutique	Brouet (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET
MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C) Couinaud (C.) Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Melle) pr.s.c. Busser (F. Gouygou (Ch.) Orcel (L.) Paillas (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie	Névot (A.) Pr.s.c. Barbier (P.) Christol (D.) Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) Pr s.c. Polonoski (J.) m.conf.
Biol.appliquée à l'Educ.Phys. et aux Sports	Plas (F.)
Carcinologie	Denoix (P.) Mathé (G.)
Dermato-syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.) pr.s.c.
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) pr s.c. Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) pr.s.c. Corre-Hurst (Mme l.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L. pr s.c. Hadengue (A.) Fournier (E.) Guéniot (M.)

Médecine du travail	Albahary (C.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le lurier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer (Rozat (J.)
Ophthalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Brumpt (L.C.) pr s.c. Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.P.) Cauchois (J.) Chatelin (C.L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.) Laurence (G.) agr.per. Lorat-Jacob (J.L.) Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Loeper (J.) Maurice (J.) Richer (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (V.)

Pathologie médicale

Bricaire (H.)
Brissaud (H.)
Brocard (H.)
Buge (A.)
Castaigne (P.) m.conf.
Catinat (J.)
Contamin (F.)
Coury (C.)
Frezal (J.)
Housset (E.)
Laroche (Cl.)
Lesobre (R.)
Macrez (C.)
Nick (J.)
Pequignot (H.) m. conf.
Royer (P.)
Wolf from (R.)

Pédiâtrie puériculture

Joseph (R.)
Mande (R.)
Mozziconacci (P.)
Polonovski (C.)
Rossier (A.)

Pharmacologie

Boissier (J.)
Lechat (P.)

Physiologie

Parrot (J.) pr.s.c.
Dejours (P.)

Physique médicale

Gougerot (L.) m. conf. pr.s.c.
Kellershohn

Pneumo phtisiologie

Kreis (B.)

Psychiâtrie

Pichot (P.)

Psychiâtrie infantile

Duché (D.)

Rhumatologie

Delbarre (F.)

Stomatologie

Cernéa (P.)
Chaput (Mme) m.c. agr.
Grellet (M.)

Thérapeutique

Chassagne (P.)
Lamotte (M.)

Urologie

Quenu (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
de COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	Debeyre
Clinique chirurgicale	Aboulker (P.) Ameline (A.) pr s.c. Huguier (J.) Olivier (C.) Padovani (P.) Poilleux (F.) Roux (M.) Verne (J.M.)
Clinique médicale	Boudin (G.) Conte (M.) Domart (A.) Perrault (M.) Rambert (P.) Thieffry (S.) Turian (J.)
Clinique obstétricale	Grasset (J.) Lepage (F.) Mayer (M.) Ravina (J.)
Clinique ophtalmologique	Desvignes (P.) Offret (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo.	Maduro (R.)
Clinique pédiâtrique et puér.	Laplane (R.)
Clinique psychiâtrique	Baruk (H.)
Clinique urologique	Kuss (R.)
Médecine légale	Gaultier

IV- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Hauduroy (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	Ettori (J.) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale	Rudler (J.) pr s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. Lena (J.)
Secrétaires	Mme Beurland (H.) Melle Chantreuil (G.) Melle Huré (A.)
Conservateur en chef	M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs	Melles Dumaitre (P.) Goichon (A.M.)
Bibliothécaires	Mmes Contet (J.) Forget (F.) Melles Laurent (H.) Le Noir (G.) Qiévieux (E.)

=====

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

=====

A mes chers

en faible témoignage de mon affection et de
ma reconnaissance pour leur inlassable
dévouement.

A Colette, ma femme

A Michel, mon fils

A Jacques, mon frère

A mes grands-parents

A mes beaux-parents

A mes quelques amis

au Docteur NORY

au Docteur GOUTALLIER

au Docteur FRAQUET

Médecins du Centre Hospitalier Régional
d'Orléans

Qui, sans faste inutile, ont prodigué des
leçons dont la teneur, scientifique et
humaine, ont profondément marqué ma formation
médicale.

A Monsieur le Professeur FUNCK - BRENTANO

Professeur de la Chaire de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence du jury
de cette thèse.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Thérapeutique d'apport , de compensation d'un déséquilibre faite pour combler un déficit, voilà quel était le rôle des enzymes. L'association du substrat à l'enzyme aboutit à un résultat physiologique. Si le deuxième facteur diminue, le physiologique fait place au pathologique.

Carence de sécrétion engendre nécessité d'apport exogène; la se trouvaient les limites de l'enzymothérapie. Ce qui déjà, implique une exacte connaissance du rôle biochimique de telle ou telle enzyme

Leur emploi en thérapeutique était si l'on veut, subordonné au savoir. Qu'advierait-il si cet emploi était " a priori", c'est-à-dire antérieur au savoir et projetant celui-ci au-delà de conclusions cliniques objectivement constatées et souvent inattendues?

Le procédé n'est pas nouveau, sinon, à titre d'exemple, nous ne connaîtrions de l'acide acétyl-salicylique que ses vertus antalgiques.

L'expérience a été tentée avec l'Alpha-chymo-trypsine et, dans le travail qui suit, nous en rapporterons les résultats consignés depuis un an, essaierons de dégager quelques conclusions et surtout insisterons sur certains faits curieux qui ont retenu notre attention.

Qu'on ne s'attende pas à trouver des explications d'une inébranlable rigueur.

L'avenir s'en chargera, peut-être.

QUELQUES MOTS SUR LES ENZYMES

Enzymes protéolytiques, la trypsine et la chymo-trypsine ont des caractéristiques communes à d'autres protéines enzymatiques.
Quelles sont-elles ?

- 1) Tout d'abord leur existence dans les cellules sous forme de précurseurs inactifs ou zymogènes.
- 2) La présence au sein de ces cellules d'inhibiteurs spécifiques, du moins dans les organismes supérieurs.
- 3) Elles catalysent la scission des chaînes peptidiques et les réactions de transpeptidation.
- 4) Les zymogènes (pepsinogène, trypsinogène, chymotrypsinogène, profibrinolysine) voient, par une protéolyse sélective, leurs liaisons peptidiques rompues: un centre actif est ainsi élaboré.

Comment se fait plus spécialement l'activation du trypsinogène en trypsine ?

La catalyse peut être faite soit par la trypsine elle-même, soit par l'entérokinase. Un hexapeptide se trouve libéré, la valyl (aspartyl) 4-Lysine.

Le chymo-trypsinogène libère par ce processus deux peptides: la sérine-arginine et la thréonine-asparagine.

Quelles sont les propriétés comparées de la Trypsine et de la Chymo-Trypsine ?

Toutes deux sont des endopeptidases sécrétées par le pancréas

sous forme de précurseurs inactifs dont nous parlions précédemment : trypsinogène et chymotrypsinogène.

Toutes deux possèdent en outre des activités estérasiques et amidasiques, mais ces activités peptidasiques, estérasiques et amidasiques, diffèrent sur le point suivant :

- la trypsine hydrolyse avec une grande vitesse de réaction les groupes carboxyles des acides aminés basiques, en particulier l'arginine et la lysine.

- la chymotrypsine hydrolyse également avec une grande vitesse de réaction les chaînes comportant les groupes carboxyles des acides aminés aromatiques, en particulier la tyrosine et à un moindre degré, la phénylalanine.

• Pour la trypsine, on utilise sa propriété d'hydrolyser certains esters, et spécialement l'ester éthylique de la benzoylarginine. Cette méthode a l'avantage d'utiliser un substrat synthétique, facilement contrôlable et spécifique de la trypsine, la chymotrypsine ayant une action 250 fois plus lente dans les mêmes conditions. La réaction est suivie au spectrophotomètre : l'ester éthylique de la benzoylarginine ayant une densité optique à 253 μ inférieure à celle de ses produits d'hydrolyse, on peut suivre l'accroissement de l'absorption pendant les trois premières minutes qui suivent la mise en contact enzyme-substrat.

On a défini l'unité comme étant l'activité qui provoque un accroissement de la densité optique de 0,001 par minute dans des conditions opératoires précises.

• Pour la Chymo-trypsine, le dosage sur substrat synthétique nécessite un appareillage délicat car l'absorption optimum d'un substrat synthétique particulièrement spécifique, l'ester éthylique de l'acétyltyrosine, se trouve à 237 μ .

En outre, bien que ce substrat constitue un progrès par rapport à l'ester éthylique de la tyrosine, il présente de très grandes variations spectrales pour de très faibles variations de pH. Son emploi a été abandonné, au profit d'un substrat naturel, l'hémoglobine dénaturée par l'urée; la réaction est arrêtée par l'acide trichloracétique 5 minutes exactement après la mise en contact de l'enzyme et du substrat; la densité optique, à 280 μ , du résidu de digestion est comparée à un essai à blanc.

L'unité est alors la quantité d'Alpha chymotrypsine libre de toute autre protéase qui donne, à la température de 25°C et par minute des produits de digestion de l'hémoglobine, non précipitables par l'acide trichloracétique, tels que leur concentration corresponde à une densité optique de 1 mesurée au spectrophotomètre à 280 μ .

L'action sur l'hémoglobine étant commune à la trypsine et à la chymotrypsine, il est indispensable de s'assurer de l'identité de l'enzyme: pour cela, on utilise la propriété qu'a la chymotrypsine, et non la trypsiné, de coaguler le lait. Il faut encore s'assurer que la chymo-trypsine ne contient pas de trypsine qui viendrait fausser le dosage: pour cela, on vérifie qu'elle est monodispersée à l'électrophorèse.

Résumons dans un tableau les propriétés comparatives de ces deux enzymes:

(voir page suivante)

	Trypsine	Chymotrypsine
Dosage :		
Substrat	+ synthétique → ester éthylique de la benzoylarginine	naturel hémoglobine
temps	jusqu'à 3 minutes	5 minutes
longueur d'onde	$\lambda = 253 \text{ m}\mu$	$\lambda = 280 \text{ m}\mu$
Identification	hydrolyse de l'ester éthylique de la benzoylarginine	coagulation du lait
Critère de spécificité	inutile car substrat synthétique spécifique	monodispersion électrophorétique

Par ailleurs, MIECHOWSKI et ERCOLI comparent l'action de la trypsine et de la Chymo-trypsine dans divers processus inflammatoires (Journal Pharmacie 1956 - 116 - 43) .

⊕ On provoque une inflammation chimique en injectant 20 à 50 % de térébenthine en solution huileuse (0,05 à 0,1 ml) dans l'aponévrose plantaire des souris, des cobayes et des rats et on mesure l'oedème ainsi formé en pesant le pied, amputé au niveau de l'articulation de la cheville.

De plus on injecte par voie intra-dermique à des rats et des lapins 0,1 ml de phénol à 5 % et on mesure par planimétrie les boutons et les oedèmes qui se sont formés. On pratique ensuite un traitement enzymatique avec des doses diverses, allant de 125 à 10 000 unités par animal.

⊕ On injecte au rat, par voie intra-dermique, 1 mg de blanc d'oeuf renforcé par du dextran, déterminant ainsi une réaction anaphylactique. Auparavant, on avait administré 1 000 à 5 000 unités d'enzymes.

⊕ On expose des rats à un rayonnement ultra-violet à 2.800 Angströms, à la suite duquel on injecte 0,5 à 1 ml de bleu trypan à 1 % (qui indiquera l'extension de l'érythème);. Les enzymes étaient injectés une demi-heure avant. On estime quantitativement l'intensité de l'oedème interne et la réaction inflammatoire locale.

⊕ On pratique une brûlure, par inflammation de surfaces de taille déterminée imbibées d'alcool, sur l'abdomen rasé de rats, après traitement préalable par 1 000 à 5 000 unités d'enzymes.

L'étude comparée de l'activité des deux enzymes prouve que la Chymo-trypsine possède, sur la base de l'unité protéolytique, une action anti-inflammatoire nettement plus importante que la Trypsine.

Ceci vient à l'appui d'autres résultats obtenus par ces deux auteurs, qui montrent que le spectre des activités biologiques des enzymes protéolytiques est spécifique et ne peut être rapporté à celui déterminé in vitro sur un ou plusieurs substrats.

SHERRY et TITCHENER, par ailleurs, comparant l'activité protéolytique de la trypsine et de la chymotrypsine établissent les faits suivants:

- la trypsine employée à doses suffisantes pour produire une augmentation significative de l'activité protéolytique circulante et

- 7 -

pour détruire toute la prothrombine et le fibrinogène circulants ne stimule pas la dissolution de thrombi chez le Chien.

- La Chymo-trypsin à doses équivalentes produit:

- + une semblable augmentation de l'activité protéolytique circulante
- + une fibrinolyse modérée
- + aucune action sur la prothrombine circulante,
- + mais fournit une dissolution de 55 % des caillots.

L ' A L P H A - C H Y M O - T R Y P S I N E

=====

Thérapeutique locale, et bien connue depuis de nombreuses années, on pouvait ainsi légitimement considérer que le champ des indications de la Trypsine ne pouvait guère s'étendre. L'administration orale ne pouvait s'appliquer qu'à une pathologie digestive bien limitée.

La réalisation de cette enzyme à l'état purifié, après la suppression de toute substance génératrice de troubles ou gênant l'efficacité de la trypsine, et surtout la lyophilisation, ont permis l'administration par voie parentérale de ce produit devenu sec et hydrosoluble.

La première application clinique ne fut pas un succès probant: employée dans l'espoir d'aboutir à la lyse de caillots sanguins intravasculaires, les résultats furent contradictoires et décevants. Nous en connaissons aujourd'hui les raisons:

1) la présence dans le sang animal d'anti-trypsines qui forment avec l'enzyme injectée un complexe inactif. La dose injectée était inférieure à la quantité captée par les inhibiteurs. Partant, l'action deviendrait passive et décevante.

2) au niveau du système profibrinolysine-fibrinolysine, la trypsine provoque chez certains espèces une activation. Réelle chez le Chien, elle est nulle chez le Boeuf et inégale chez l'Homme. D'où les effets contradictoires.

C'est cependant dans le domaine des phlébites et thrombo-phlébites que les premiers succès furent consignés. Les indications se sont étendues. Nous en ferons le tour, en joignant les observations que nous avons recueillies.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le chapitre des indications thérapeutiques sera d'une très inégale répartition. Ceci tient au fait que nous ne nous en sommes pas tenus à une indication particulière, mais que, soucieux et curieux de l'emploi " a priori " dont nous parlions dans notre introduction, nous avons employé l'Alpha-chymotrypsine dans des affections très diverses.

Nous n'avons retenu que des indications limitées mais variées, éliminant avec sévérité ce qui nous a semblé douteux, et conservant ce qui nous a paru digne, sinon d'un intérêt actuel, du moins de marquer une étape vers des travaux futurs et effectivement enrichissants.

Nous nous sommes efforcés d'illustrer chaque chapitre au moyen d'observations personnelles, et nous n'aurons recours à une bibliographie déjà riche que lorsque le nombre ou la qualité de ces observations nous paraîtra insuffisant.

Quelles sont ces indications ?

- 1) Phlébites et phlébo-thromboses
- 2) Infections de l'appareil respiratoire
- 3) Ophtalmologie
- 4) Rhumatismes évolutifs
- 5) Arthroses Périarthrite scapulo-humérale
- 6) Oedèmes post-traumatiques et infectieux
- 7) Extension à la chirurgie esthétique
- 8) " Gros bras " après intervention élargie pour cancer du sein
- 9) Gynécologie

PHLEBITES et PHLEBO-THROMBOSES

=====

Nous possédons 4 observations. Deux seulement ont abouti à ce qu'il convient d'appeler un succès. Nous tenons néanmoins à signaler qu'en dépit de ces résultats favorables, il faut bien se mettre en garde d'en conclure que l'alpha-chymo-trypsine constitue LE traitement des phlébites. Il semble que nous irions au devant de belles désillusions, voire de catastrophes.

Néanmoins, les faits demeurent:

- Monsieur D ; 48 ans

Porteur de phlébites récidivantes des Membres inférieurs, reçoit une injection I.M. matin et soir pendant 6 jours. Au bout de 4 injections, soit le 2^e jour, disparition de la douleur et de l'oedème. Pas de traitement anticoagulant associé. Pas de récurrences depuis maintenant 6 mois.

- Monsieur S , 37 ans

Phlébite du Membre inférieur droit. Reçoit les mêmes doses d'Alpha-chymotrypsine. A la 3^e injection, toute réaction inflammatoire a disparu. Là encore, pas de récurrence depuis 5 mois.

- Chez les 2 autres malades

devant l'absence d'un début d'amélioration au bout de 48 heures, un traitement anticoagulant est mis en route.

- Luraschi, par ailleurs, rapporte 22 réponses favorables obtenues par la Chymotrypsine. Doit-on conclure à une action directe sur le thrombus? La question demeure actuellement sans réponse, mais 2 fois l'action anti-inflammatoire a été manifeste, rapide et durable.

C'est d'ailleurs sur la rapidité d'action que nous voudrions insister. En effet, il nous paraît logique d'essayer le traitement, mais indispensable de ne plus courir le moindre risque si, en deux jours, l'amélioration n'est pas amorcée.

Quoi qu'il en soit, l'enzymothérapie, dans les phlébites, par extension dans les artérites et voire même dans l'angor coronarien, semble riche de fécondes promesses.

O P H T A L M O L O G I E

Bien des travaux ont été consacrés à la zonulolyse enzymatique dans l'opération d'extirpation de la cataracte.

Nous ne dirons rien de cette indication locale car la preuve est faite de l'active originalité de cette médication, désormais adoptée par les ophtalmologistes.

Rappelons seulement que la Chymo-trypsine dissout les dépôts sanguins sous-conjonctivaux et permet, en libérant les adhérences, une extraction beaucoup plus aisée du cristallin.

Après iridectomie, périphérique ou totale, on lave la zonule à l'aide d'une solution d'alphachymo-trypsine au 1/5 000. La dissolution des caillots sanguins se fait par injection sous-conjonctivale de la solution de chymo-trypsine.

Les auteurs s'accordent à ne reconnaître aucune contre indication à cette méthode.

=====

AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Bien que les expérimentations aient été faites au moyen d'aérosols et de pulvérisations endo-bronchiques (Concina, Felisati, Grassi, Parsons, Robinson-Wooley), nous nous sommes attachés à juger des effets des injections I.M. d'Alpha-chymo-trypsine dans les affections aiguës ou chroniques des voies respiratoires.

- Monsieur P. 50 ans

Asthmatique depuis 12 ans. A l'occasion d'une poussée infectieuse surajoutée, reçoit théophylline et antibiotiques pendant 8 jours. Chute thermique imparfaite avec train fébrile persistant à 38°. Reçoit alors une injection I.M. matin et soir d'Alpha-chymo-trypsine: la fièvre se stabilise à 37° au bout de 48 heures. L'expectoration s'amende et il y a une importante diminution des sibilances.

- Deux autres observations sont calquées sur la précédente

- Madame Ph. 59 ans

Bronchites fréquentes, hivernales et traînantes, accompagnées d'une expectoration abondante et épaisse. A l'occasion d'une rechute habituelle, reçoit pendant 5 jours une injection I.M. matin et soir d'Alpha-chymo-trypsine. L'expectoration se fluidifie en 5 jours et cesse en 8 jours, ainsi que la toux. Depuis plusieurs années, la toux persistait 3 mois.

- Monsieur R.

Pneumopathie aiguë de la base gauche. Reçoit des antibiotiques (Terramycine) pendant 6 jours. Ni amélioration clinique ni radiologique. Associé à la Pénicilline pendant les 5 jours suivants, il n'y a toujours pas de résultat favorable, en particulier, fièvre à 38°-38°5.

6 injections d'Alpha-chymo-trypsin amènent une assez brusque normalisation et à la 3^e injection, la température tombe à 37°2 où elle se stabilise. Guérison radiologique au 10^e jour. Les antibiotiques n'ont pas été supprimés, de telle sorte qu'il n'est pas permis d'attribuer à la Chymo-trypsin seule cette guérison. Toutefois, il faut bien admettre une potentialisation, pour le moins.

- Citons une observation, soldée, elle, par un échec.

Monsieur N. 28 ans

Asthmatique depuis son enfance. A l'occasion d'une crise accompagnée d'une surinfection, reçoit des corticoïdes et des antibiotiques (Pénicilline). Pas de succès franc. La fièvre demeure traînante 8 jours après le début du traitement.

L'Alpha-chymo-trypsin employée pendant cinq jours aux doses habituelles de 2 injections intra-musculaires par jour n'amène aucune amélioration. Cependant la radiographie ne révèle aucune localisation abcédée pulmonaire. Le changement d'antibiotiques, par contre a un effet rapidement bénéfique.

Premier exemple d'un apparent antagonisme (qui paraît en fin de compte réel) entre les corticoïdes et l'Alpha-chymo-trypsin.

Nous aurons en chemin l'occasion d'en citer d'autres exemples.

Citons enfin les conclusions obtenues par Parsons, qui a eu l'occasion de totaliser le nombre de 60 observations. Elles affirmeront avec des bases infiniment plus solides notre propre impression.

En effet, cet auteur utilise la chymo-trypsin aqueuse comme thérapeutique adjuvante chez 60 malades atteints d'asthme, rhinite, sinusite ou bronchite. Dans 48 cas, il a noté une amélioration rapide se traduisant par une meilleure respiration, une capacité vitale augmentée, une diminution nette de la viscosité des sécrétions bronchiques, une plus grande facilité d'expectoration et une réduction de la quantité de celle-ci.

Somme toute, pour clore ce chapitre le plus objectivement possible, disons là encore que :

- si on ne peut considérer l'alphachymo-trypsine comme LE traitement des affections de l'appareil respiratoire
- elle est amenée à rendre d'importants services bien souvent.
- elle facilite et potentialise les effets des médications associées, plus particulièrement des antibiotiques.

Tout se passe comme si la barrière infectieuse était dilacérée, rendant par ce fait le contact avec les antibiotiques plus intime et destructeur.

- elle exerce peut-être une activité anti-inflammatoire directe qui lui est propre , en opposition hypothétique avec celle des corticoïdes.

=====

R H U M A T I S M E S E V O L U T I F S

=====

Nous aborderons ce sujet sur la pointe des pieds et n'en tirerons volontairement aucune conclusion. Il fait partie des faits curieux dont nous parlions dans notre introduction, que nous avons consignés comme curiosités.

Les 4 malades atteints de Polyarthrite chronique en poussée aiguë que nous avons eu l'occasion de traiter par l'Alpha-chymo-trypsine sont à répartir en deux maigres lots:

⊗ Trois d'entre eux avaient, préalablement à l'emploi de l'alpha-chymo-trypsine, reçu un traitement à la cortisone. Aucun n'a réagi à l'enzyme administrée pendant 8 à 12 jours. Chez l'un d'entre eux toutefois, a été notée une discrète diminution des phénomènes algiques et une chute de 20 mm de la vitesse de sédimentation. La reprise de la corticothérapie à fortes doses a amené la guérison chez ces trois malades.

Y-a-t'il une relance de l'action des corticoïdes par la chymo-trypsine?
Y-a-t'il un remaniement du collagène qui le rend sensible à leur action?
Nous pensons plutôt qu'il s'agit là d'une simple coïncidence et que la première cure a été insuffisante en durée et en quantité.

⊗ Monsieur Ph 63 ans

Malade atteint de Polyarthrite chronique évolutive à localisations multiples; grabataire, fébrile (38° à 39°) la vitesse de sédimentation est à 130 mm la première heure, la fibrinémie à 9,20 g , hyper α_2 globulinémie; en outre, une discrète anémie à 3.800.000, une hyperleucocytose avec polynucléose.

Ce malade reçoit d'emblée l'alpha-chymo-trypsine (une injection intra-musculaire matin et soir et même par suite d'une erreur, 2 injections intra-veineuses) pendant 8 jours. Au 3è jour, récupération fonction-

nelle remarquable: le malade marche, peut se baisser. Les oedèmes, plus spécialement au niveau des pieds, fondent. Néanmoins, la vitesse de sédimentation au bout de 8 jours persiste élevée à 80 mm. La fièvre chute à 37°5 - 38° où elle se maintient. Le malade quitte le service, se considérant guéri. Il ne tarde cependant pas à rechuter puisqu'il revient trois mois plus tard.

Les corticoïdes sont alors utilisés immédiatement: échec relatif, puisque le malade demeure grabataire. La Phénylbutazone, au bout de 8 jours ne donne pas de meilleur résultat. L'Alpha-chymo-trypsine est alors employée sans aucun succès. La Nivaquine n'a pas davantage d'effets. L'état général du malade s'altérant de plus en plus, la fièvre continuant à être élevée, le laboratoire témoignant d'une grande évolutivité, le diagnostic est repensé. Dans la crainte d'une myosite, une biopsie du quadriceps est faite: "disparition discrète de la striation transversale".

Et le malade est adressé à l'hôpital Claude Bernard, dans le service du Professeur Mollaret. L'aspect anatomo-pathologique du muscle ne s'y trouve pas confirmé.

Un traitement aux sels d'or guérit ce malade, après confirmation du diagnostic de Polyarthrite banale.

Ainsi, réponse favorable à l'alpha-chymo-trypsine employée préalablement à toute autre thérapeutique. Réponse insuffisante, mais encourageante. Echec total trois mois plus tard, sans les conditions précédemment décrites.

Voit-on une énigme là où il n'y a qu'un hasard?

PÉRIARTHRITE SCAPULO-HUMÉRALE - ARTHRO

Extension à la Traumatologie du Membre supérieur

La chymo-trypsine locale permet (et il s'agit là d'un emploi " a posteriori ") la dissolution des adhérences fibreuses de la bourse deltoïdienne.

BARCELÓ, SAN SOLAL et PUTG LEAL rapportent des 1956 des succès dus aux infiltrations locales de 5 mg d'Alpha-chymo-trypsine dissous dans 10 ml de sérum physiologique.

2 observations nous ont été aimablement communiquées par le Docteur CAILLAUD, de Beaugency.

• Monsieur C 55 ans

Depuis 1957, périarthrite scapulo-humérale ankylosante bilatérale. .
Etant donné la bilatéralisation, une cervicarthrose est radiologiquement éliminée. De même se trouve confirmée la périarthrite.

- Essais d'hydrocortisone locale suivis d'un total échec (1957)
- En septembre 1959, aucune amélioration n'est obtenue avec les antalgiques habituels.
- 6 injections d'alpha-chymotrypsine amènent:
 - à gauche: une récupération fonctionnelle de 90 %
 - à droite: une récupération fonctionnelle de 100 %

Aucune rechute depuis 6 mois.

• Madame A 52 ans

En décembre 1957, fracture de la clavicule droite avec luxation de l'épaule droite. Après réduction, persiste une incapacité permanente im-

extension, rotation externe et abduction impossibles.

- Essais de :

- . hydrocortisone locale et par voie générale: échec total
 - . radiothérapie: cédation imparfaite et passagère
 - En Octobre 1959, sont commencées des injections locales d'alpha-chymotrypsine, au rythme de une par semaine. 6 injections en tout amènent:
 - . une disparition complète de la douleur
 - . une abduction du bras à 140°
 - . une rotation externe limitée mais possible.
- Va bien depuis 5 mois.

⊗ Monsieur Fl. 50 ans

En septembre 1958, fissure de la tête humérale gauche. Aucun déplacement, mais important oedème et nette limitation du mouvement d'abduction du bras: impossibilité de dépasser l'horizontale et de soulever une chaise.

20 séances de mécanothérapie sont entreprises sans résultat.

La radiothérapie n'arrange rien

Par voie locale et générale, un traitement à l'Alpha-chymotrypsine est institué. En 8 jours, l'élévation du bras est complète et indolore.

Le malade peut lever un objet lourd à bout de bras.

Nous avons tenté d'élargir au vaste domaine des arthroses les indications de l'enzymothérapie par la chymotrypsine.

⊗ Madame J. 61 ans

Coxarthrose droite, entraînant douleur et limitation fonctionnelle depuis un an.

- les antalgiques habituels étaient restés sans effet
- L'existence de troubles digestifs interdisait l'emploi d'une thérapeutique agressive per os
- essais d'hydrocortisone locale: 8 injections intra-articulaires sont faites . Echec relatif, puisque si les 2 premières in-

jections font rétrocéder les phénomènes algiques, les injections ultérieures n'empêchent pas un retour aux conditions initiales.

- Trois mois après ces infructueuses tentatives, une série d'injections péri-articulaires d'alpha-chymotrypsine est faite associée à des injections intra-musculaires. A la 6^e injection, la marche est normale, la malade reprend la bicyclette abandonnée. Va bien depuis 6 mois.

• Madame S 58 ans

Arthrose dorso-lombaire. Phénomènes algiques essentiellement, sans réelle limitation fonctionnelle.

Là où les traitements classiques, joints à la physiothérapie, étaient demeurés vains, 8 injections i.m. de chymotrypsine suppriment tout élément douloureux.

• Madame G. 49 ans

Névralgie cervico-brachiale, importante cervicarthrose radiologique. Douleurs radiculaires type C6-C7 et C8-D1, violentes et entraînant l'insomnie, modérément calmées par l'emploi combiné d'aspirine, vitamine B1 et phénylbutazone. Un traitement de 5 jours, soit 10 injections d'alpha-chymotrypsine entraîne une cédation complète de la douleur.

• Cinq autres observations

concernent des malades atteints de névralgie cervico-brachiale. Une est calquée sur la précédente et quatre se sont soldées par un échec sans que l'on puisse ici invoquer l'emploi préalable de corticoïdes.

• Sur les 3 malades atteints de sciatique que nous avons traités, aucun n'a paru bénéficier préférentiellement des injections d'alpha-chymotrypsine. D'autant moins qu'il arrive que l'injection soit particulièrement douloureuse et difficile à supporter chez ces malades contraits au decubitus dorsal.

Comment interpréter les quelques résultats brillants obtenus dans ce domaine en général si décevant des arthroses? Puisqu'il est impensable d'attribuer à la chymotrypsine des propriétés antalgiques d'origine centrale, il faut bien admettre qu'elle agit localement, en supprimant vraisemblablement telle réaction inflammatoire ou fibreuse (elle-même génératrice de douleur) provoquée par un facteur d'irritation local, tel un bec ostéophytique.

Nous arrivons là, à notre avis, à l'indication la plus originale et la plus intéressante de l'alpha-chymotrypsine. Celle où les excellents résultats y sont les plus fréquents et des plus encourageants.

⊗ Monsieur G

Volumineux oedème de la face dorsale de la main, consécutif à une piqûre par un clou. Cordon lymphangitique associé et adénopathie axillaire satellite. Outre 1 000 000 d'unités de Pénicilline, 2 injections intra-musculaires d'alpha-chymotrypsine sont prescrites. En 48 heures, disparition totale de toute trace d'infection: la main a repris son volume normal, plus de cordon lymphangitique; seule persiste une adénopathie axillaire indolore et discrète.

⊗ Monsieur L

Morsure de chien à la main. La face dorsale et l'éminence thénar sont déchiquetées et tuméfiées. La plaie est explorée, les tissus contus enlevés et après suture, l'administration d'Alpha-chymotrypsine est faite sous couvert de pénicillinothérapie. Là encore, il suffit de 48 heures pour que l'oedème ait disparu. En 4 jours, la cicatrisation est faite.

⊗ Enfant Pierrette J 8 ans

A l'avant-bras et la main coincés dans une machine à laver, à la suite d'une manoeuvre assez incompréhensible. Pas de lésion cutanée mais oedème volumineux, impossibilité de fléchir le poignet et les doigts; la crainte n'explique pas cette impossibilité de flexion: l'oedème suffit. Après avoir éliminé l'existence d'une lésion osseuse, une injection intra-musculaire d'alpha-chymotrypsine est faite 3 jours de suite. A l'échéance desquels tout est rentré dans l'ordre.

• Madame S

Un plâtre est posé pendant 30 jours. Persistant douleur, oedème et impotence fonctionnelle. Des massages sont entrepris qui améliorent l'élément douloureux et sont sans effet sur l'oedème. Au bout de 2 mois, l'alphacymotrypsine est prescrite au rythme d'une injection bi-quotidienne; il suffit de 5 jours pour voir l'oedème se résorber complètement sans thérapeutique associée.

• Enfant D 12 ans

Plaie de 5 cm de profondeur par couteau de boucher (face interne de la cuisse.) Suturee précocement, l'évolution est défavorable et aboutit à la formation d'une fistule et d'un placard oedématisé circulaire de 5 cm de rayon, froid et douloureux.

En vain, pendant 1 mois, un traitement local et général (antibiotiques, Madécassol) est suivi. Il suffira de 10 injections d'alpha-chymotrypsine pour que le trajet fistuleux se ferme et que le placard oedématisé disparaisse.

• Monsieur G 26 ans, boucher

se blesse également à la face interne de la cuisse avec un couteau. Plaie profonde et hématome volumineux. Après excision des tissus contus et fermeture au crin, on administre au blessé 6 ampoules d'alpha-chymotrypsine en 3 jours. La cuisse, ce délai bref écoulé, reprend son volume normal. L'évolution sera très favorable. Le parallélisme avec la précédente observation n'est pas sans intérêt.

• Monsieur R 24 ans

Plaie de la plante du pied par clou enfoncé profondément. Réaction inflammatoire du dos du pied, siège d'un gros oedème.

Suppuration profonde probable. Pas d'acte chirurgical. Antibiothérapie et alpha-chymotrypsine sont simultanément prescrits. En 48 heures, l'oedème disparaît et le 3^e jour, le pied est considéré indemne de toute lésion encore évolutive.

* Deux autres observations

sont identiques à la précédente par la nature des lésions, des complications et par l'intérêt qu'a présenté l'administration de l'enzyme;

* Madame M 62 ans

Oedème malléolaire par entorse de la cheville droite. Des injections locales de Scopolamine ne le font pas régresser au 4^e jour. En 48 heures oedème et douleur ont disparu grâce à l'emploi de la chymotrypsine.

* Monsieur B 50 ans

Brûlure au chalumeau de la main droite avec apparition de phlyctènes sur toute l'étendue de la face palmaire et sur une partie de la face dorsale. A la suite d'un traitement local bien conduit par le médecin traitant, très bonne cicatrisation. Néanmoins persiste un oedème de la main qui interdit la flexion du poignet et des doigts. L'extension, de même, est incomplète.

Les mensurations passant par les éminences thénar et hypothénar indiquent 29 cm. La circonférence au niveau des dernières phalanges du pouce et de l'index est de 9 cm.

Au lendemain d'une injection bi-quotidienne d'alphachymotrypsine les mensurations sont passées respectivement à 26 cm et 8 cm. Deux jours plus tard, à 25 cm et 8 cm. La flexion du poignet est normale et, dans la flexion des doigts, l'index atteint l'éminence thénar. De même, les mensurations passant par la tête des métacarpiens diminuent dans le même temps de 24,2 cm à 23 cm. L'extension redevient totale.

Statu quo jusqu'à la rédaction de cette observation, c'est-à-dire 4 jours après la première injection. L'hypersudation de la main pers-
tente.

* Deux autres observations

concernent des brûlures des membres. Les résultats sont identiques sur les phénomènes oedémateux et pour l'une d'entre elles, la greffe cutanée a très certainement bénéficié d'une préparation préalable par un traitement à l'alpha-chymotrypsine.

De ces observations, nous sommes en droit de tirer d'indiscutables conclusions:

1) Les oedèmes traumatiques, sans préjuger de l'étiologie du traumatisme (contusion, fracture, plaie), bénéficient très largement du traitement.

2) Dans les oedèmes accompagnés d'infection, les résultats comparés à ceux obtenus par la seule antibiothérapie, montrent;

- que l'effet obtenu est nettement plus marqué en associant la chymotrypsine. Tout se passe comme s'il existait une potentialisation.

- Que l'on peut espérer de cette association une guérison là où l'antibiothérapie n'est pas toujours suffisante.

- Que si l'intervention chirurgicale est cependant nécessaire, l'acte opératoire sera plus aisé et les suites opératoires plus favorables.

- Que l'action est extrêmement rapide, puisque au maximum 4 jours et parfois 48 heures suffisent pour voir s'amender des troubles locaux importants.

APPLICATION de la CHLORIDE de SODIUM

Nous nous sommes attachés à établir des éléments comparatifs chez des malades atteints de blessures de la main, du visage, ou de brûlures, en les répartissant en deux lots:

- les uns reçurent de l'alpha-chymotrypsine
- les autres en furent privés.

Chaque malade d'un des lots a son correspondant dans l'autre lot, en ce qui concerne la localisation et la gravité de la lésion.

Chez trois des dix malades pour lesquels nous avons établi cette correspondance, l'évolution a été la même avec ou sans l'administration d'alphachymotrypsine.

Par contre, chez les sept autres, nous avons noté une accélération des phénomènes de cicatrisation et une meilleure qualité de cette dernière, la disparition plus rapide des épanchements et des oedèmes.

Par ailleurs, MOORE fait un rapport sur 75 malades traités, eux, pour opérations plastiques. Dans son étude, il a opéré un sujet qui a reçu préventivement de l'alpha-chymotrypsine, alors qu'un autre sujet subit sans traitement la même opération. Les interventions ont porté sur:

- rhinoplastie esthétique
- implantations de cartilage dans le nez
- relèvement du visage en cas de rides
- plastie mammaire
- réduction esthétique des paupières
- réparation des cicatrices du visage

- excision de bajoues
- contracture de Dupuytren
- fractures de la face
- blessures de la main.

Le produit a été administré à la dose de 5 000 unités en intramusculaires dans le biceps, la nuit avant l'intervention et les 4 jours suivant cette dernière.

L'auteur conclut à d'excellents résultats et aux possibilités insoupçonnées offertes par la chymotrypsine.

" La chymotrypsine doit révolutionner certains aspect de la chirurgie plastique et doit être comparée à l'avènement des antibiotiques".

Sans aller aussi loin, nous ménagerons à cette enzyme une place de choix en raison de ses propriétés de:

- | | | |
|-------|--|-------|
| ===== | | ===== |
| | a) prévention ou réduction des phénomènes inflammatoires | |
| | b) prévention et réduction des oedèmes | |
| | c) réduction des phénomènes douloureux | |
| | d) accélération de la résorption des épanchements | |
| | e) accélération dans les phénomènes de cicatrisation | |
| | f) amélioration de la qualité de la cicatrisation | |
| | | |
| ===== | | ===== |

propriétés qui se manifestent, d'après nos propres statistiques, dans 70 p.100 des cas.

=====

R O S B R A S après intervention sur CANCER du SEIN

Bien que nos observations soient limitées à deux, nous avons isolé ce chapitre. Ceci tient au fait que des travaux actuellement en cours (en particulier ceux du Docteur THIEREE à Lariboisière) permettront peut-être dans un proche avenir, d'accorder à la chymotrypsine le privilège d'être en bon rang, parmi les diverses thérapeutiques proposées pour cette affection si particulière.

Notre modeste expérience ne nous permet pas une solide argumentation. Nous ne saurions toutefois passer sous silence l'observation suivante, démonstrative (trop peut-être pour que, pratiquement isolée, elle ne souffre pas de réserves):

⊕ Madame Le B. 60 ans

Subit en Janvier 1960 une intervention élargie pour cancer du quadrant supéro-externe du sein droit. En Février, apparition de l'oedème du bras. La radiothérapie n'empêche pas l'augmentation du volume de cet oedème. En particulier, la force supéro-interne du bras comble le creux axillaire.

Un traitement consistant en 2 injections quotidiennes d'Alpha-chymotrypsine est mis en route. A la 3^e injection, la malade revient consulter et demande l'arrêt des injections, trop douloureuses affirme-t-elle.

" D'ailleurs, ça va beaucoup mieux" ajoute-t-elle".

Il était exact que le volume du bras était considérablement diminué, à peine supérieur au volume du bras opposé.

Nous regrettons de n'avoir pas pris de mensurations avant l'emploi du produit, la comparaison chiffrée eût été éloquente. Un mois plus tard, l'état du bras demeure stationnaire.

⊕ La seconde observation

n'a pas confirmé cette action spectaculaire puisque la malade, qui en est actuellement au 12^e jour de traitement, n'a pas vu décroître le volume de son bras. Des mensurations là, ont été faites chaque jour, et les chiffres en demeurent désespérément fixes.

EN CONCLUSION, il ne paraît pas illogique de penser, en fonction des observations qui ont précédé (dans le chapitre Oedèmes Traumatiques), que le résultat favorable que nous avons obtenu ici n'est pas appelé à demeurer isolé.

=====

En dehors de tout cadre bien défini, nous citerons maintenant pour appuyer ce que nous avons déjà dit des propriétés anti-oedémateuses de l'alpha-chymotrypsine, l'observation suivante:

• Madame M 50 ans

En février 1960, subit une thyroïdectomie pour goître. Mauvaise cicatrisation, et apparition d'un bourrelet oedémateux en coller de chaque côté de la plaie, qui, par ailleurs, tendait à suppurer. Là où les pansements locaux et la radiothérapie étaient restés inactifs pendant 8 jours, 4 injections intra-musculaires d'alpha-chymotrypsine (soit 2 jours) amènent une diminution de moitié de la flèche du bourrelet et au 4^e jour, la plaie ne suppure plus. Pendant ces 4 jours, aucune thérapeutique n'était associée.

Le traitement , prolongé pendant 8 jours, confirme l'action sur la cicatrisation, parfaite, mais n'amène pas une nouvelle diminution de la hauteur du bourrelet, comme si l'amélioration s'était faite en une seule fois, rapidement, et qu'au-delà de cette première amélioration, les possibilités d'action soient épuisées.

G Y N E C O L O G I E

=====

Nous ne pouvons clore la liste des indications de la Chymotrypsine sans évoquer ses applications à la Gynécologie. Pour ce faire, nous emprunterons les conclusions d'auteurs italiens qui se sont penchés sur cette question.

⊗ CIULLA, employant 10 mg de chymotrypsine intra-musculaire par jour rapporte:

- de bons résultats dans les métrites post-abortives
- d'excellents résultats dans les mastites puerpérales

⊗ LURASCHI rapporte les résultats favorables obtenus chez 22 malades atteintes de thrombo-phlébites d'origine obstétricale.

⊗ DESTRO et GREGORIG font porter leur expérimentation clinique sur des malades atteintes d'inflammation gynécologique, à des stades évolutifs différents: 4 cas aigus, 6 cas subaigus, 13 cas chroniques et 9 tuberculoses. Les antibiotiques ont été associés à l'enzyme dans les cas aigus ou subaigus. Les résultats obtenus sont, d'après les auteurs, meilleurs que ceux où l'enzyme n'est pas administré. Dans les manifestations tardives, les résultats ne sont pas favorables, de même que dans les affections annexielles d'origine tuberculeuse.

• ERMIGLIA rapporte 32 observations concernant des cas de mastites, ainsi répartis:

- 6 étaient au stade de lymphangite
- 17 mastites parenchymateuses aiguës
- 9 étaient incisées déjà et à évolution chronique.

Le traitement a consisté, outre l'antibiothérapie, en l'administration par voie intra-musculaire de 2 ampoules de Chymotrypsine pro die pendant une durée de 3 à 7 jours. A ce propos, Ermiglia fait part d'une constatation qui rejoint tout à fait la nôtre; en aucun cas, l'administration d'une seule ampoule n'a été jugée suffisante.

Quels sont les critères qui ont permis de juger l'efficacité du traitement?

- 1) dans les formes aiguës et dès le 2^e jour (100 p.100 des cas)
 - amélioration subjective: disparition de la douleur locale
 - amélioration objective: disparition des symptômes locaux inflammatoires (chaleur, rougeur, enflure)
- 2) dans les formes chroniques, 6 jours de traitement ont été indispensables pour l'obtention d'un résultat bénéfique dans 77 p.100 des cas.

L'efficacité dans les mastites aiguës (galactophorites) a été évaluée d'après le critère d'éviter au moins l'incision.

Or, sur les 17 cas, l'intervention a été non seulement différée, mais évitée 15 fois, soit dans 88 p.100 des cas.

Sur les 6 cas de lymphangites, dans 100 p.100 des cas.

En ce qui concerne les 9 cas de mastites déjà incisées et à évolution chirurgicale, les troubles étaient en évolution depuis 3 à 15 jours au cours desquels persistaient ou récidivaient les troubles, en dépit d'un traitement antibiotique suivi.

Dans 7 cas (soit 77 p.100), un résultat thérapeutique favorable a été obtenu par l'enzymothérapie protéolytique.

En accord donc avec ce que nous avons dit précédemment, il semble que:

- outre une action potentialisatrice de l'antibiothérapie,
- il existe une action anti-inflammatoire propre à l'enzyme.

Nous essaierons maintenant d'éclairer le mécanisme de cette activité anti-inflammatoire.

M E C A N I S M E de l' A C T I V I T E I N F L A M M A T O I R E

Conséquences pratiques

Nous en avons donné une confirmation clinique. La confirmation expérimentale en est donnée par un procédé classique: celui de l'étude de l'oedème provoqué par une injection d'ovalbumine dans la patte du Rat:

- ⊕ 0,1 ml d'ovalbumine sont injectés dans la patte postérieure
0,1 ml de sérum physiologique sont injectés dans l'autre
A la 90^e minute, la réaction inflammatoire est à son maximum
On ampute les pattes postérieures au niveau du genou. La
différence en poids des 2 pattes ainsi amputées donne l'in-
tensité de la réaction inflammatoire et permet, par voie
de conséquence de mesurer l'activité d'agents anti-
inflammatoires de manière comparative.
- ⊕ C'est ainsi que DE BARBIERI et MARTIN ont comparé l'activité
anti-inflammatoire de différentes enzymes, en fonction du
degré d'inhibition de l'oedème. Nous résumerons dans un
tableau les résultats qu'ils ont pu obtenir.
Nous tiendrons compte du fait que des pourcentages
d'inhibition inférieurs à 15 p.100 n'ont aucune valeur et
ne sont pas sous la dépendance d'une quelconque action
enzymatique.
Nous verrons sur ce tableau la supériorité de la Chymo-
trypsine sur les autres enzymes utilisées.

Enzymes	Dose (mg)	Conc. dans le sérum	Pourcentage d'absorption	
			De Serrhini	Martin & Coll.
Trypsine (100 mg)	100	100	28	15
Trypsine (120 mg)	20	1	4	
Chymotrypsine (100 mg)	20	10	11	20
Chymotrypsinogène	20	10	11	
Pepsine	20	10	29	
Papaïne	200	10	31	
Fibrinolysine	400			15
Streptokinase	20			20
Prolase	10			30
Amylase	20	10	10	
Ribonucléase	20	10	19	
Désoxyribonucléase	20	10	19	
Lactodéshydrogénase	20	10	13	
Cytochrome C	20	10	28	

1. 1. après 15 jours.

Comme nous le constatons à la lecture de ce tableau, plusieurs enzymes possèdent une activité anti-inflammatoire.

Le mécanisme de cette activité est-il le même

A - Et doit-on mettre les potentialités anti-inflammatoires sur le compte de l'action enzymatique protéolytique spécifique?

Ou bien, niant le parallélisme et l'unité de ces deux activités, doit-on supposer que les vertus anti-inflammatoires sont à attribuer à une molécule enzymatique spéciale dont les propriétés seraient indépendantes des propriétés purement enzymatiques ?

Pour essayer de trancher le problème, nous nous aiderons des travaux d'auteurs aux conceptions parfois divergentes. Nous emprunterons à MARTIN, BRENDÉL et BEILER d'une part; ADAM-KIEWICZ, RICE d'autre part, enfin et surtout à De BARBIERI, GUZZON et SCEVOLA.

• MARTIN admet que l'action anti-inflammatoire des enzymes a pour cause leur action sur la perméabilité tissulaire. Il a été prouvé expérimentalement que les enzymes protéolytiques (surtout trypsine et chymo-trypsine) provoquent une augmentation de la perméabilité tissulaire.

Trypsine et chymotrypsine réduisent la période de latence de la narcose barbiturique.

La Plasmine (dépourvue d'activité anti-inflammatoire) n'agit pas sur ce temps de latence.

Trypsine et Chymotrypsine, en plus, ont un effet hyaluronidasique: ils provoquent une diffusion accélérée des colorants. La plasmine est sans effet.

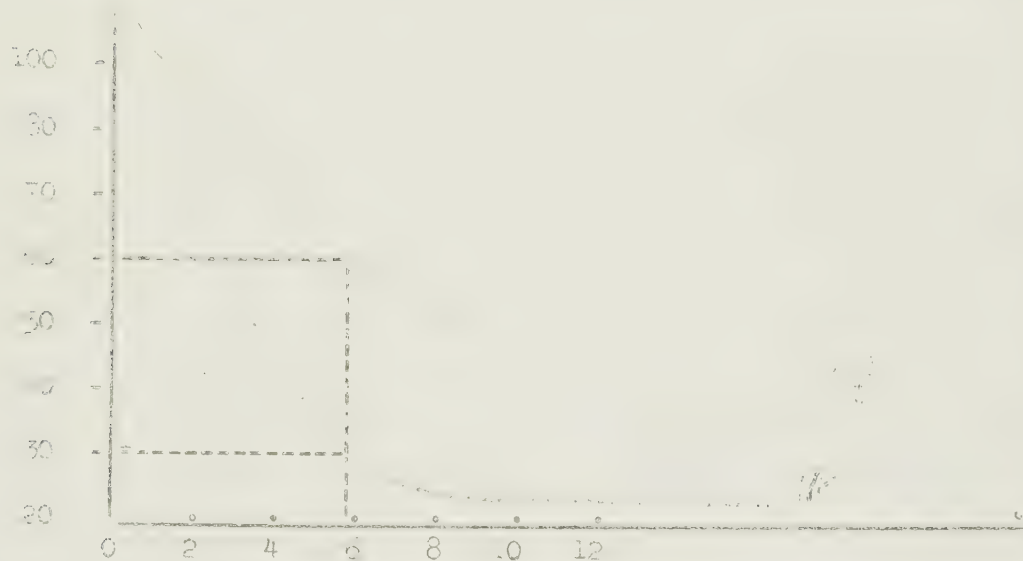
Expérimentalement, il a été prouvé que l'administration de trypsine est suivie de modifications de la barrière méningée, favorisant ainsi la pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien. Il a été prouvé également que la dose de narcotique arrivant au cerveau est supérieure. La plasmine qui est, nous le répétons, sans action anti-inflammatoire, n'a aucun effet de ce genre.

Relevons au passage l'indiscutable intérêt thérapeutique que l'on peut tirer de ces expériences.

* ADAMKIEWICZ a montré que l'activité anti-inflammatoire se manifeste aussi bien chez des rats surrénalectomisés que chez des rats normaux et élimine ainsi la possibilité d'une interférence hormonale (à ce niveau du moins).

* GUZZON et SCREVOLA ont également comparé activités enzymatique et anti-inflammatoire en supprimant par inactivation la protéine enzymatique. Ils comparent la courbe indiquant la chute de l'activité protéolytique simultanément à celle qui marque la décroissance de l'activité anti-inflammatoire.

En voici la traduction schématique simplifiée et modifiée



En abscisses: le temps en heure

en ordonnées: le pourcentage d'activité

la courbe "•" représente l'activité protéolytique

la courbe "—" représente l'activité anti-inflammatoire.

On voit donc qu'à la 6^e heure, il ne subsiste plus que 30 p.100 de l'activité protéolytique alors qu'au même instant, le pouvoir anti-inflammatoire est encore actif à 60 p.100.

* De BARBIERI et MARTIN, poursuivant leurs recherches, étudient l'activité inflammatoire de dérivés de la trypsine:

- l'acétyl-trypsine a une activité protéolytique et anti-inflammatoire moitié moindre que la Trypsine

- Pour la butyryl-trypsine, la diminution est de 80 p.100 pour les deux activités.

- la citroconyl-trypsine par contre, si la baisse de l'activité protéolytique est de 80 p.100 a une action anti-inflammatoire absolument

- La trypsine phosphorylée a une activité protéolytique diminuée de 90 p.100 et une activité anti-inflammatoire seulement diminuée de 30 p.

- Trypsine et chymotrypsine, conjuguées à la fluorescéine, voient leur pouvoir protéolytique disparaître; par contre, le pouvoir anti-inflammatoire ne diminue que de 50 p.100.

- La chymotrypsine, combinée à la Rodhamine B200 perd 100 p.100 de chacune de ses deux activités.

Il semble donc, à la lueur de ces différents travaux qu'il faille attribuer les fonctions protéolytique et anti-inflammatoire à deux centres actifs différents de la molécule de Chymotrypsine. Cette manière de voir permettrait en outre de comprendre les deux faits suivants:

1) le chymotrypsinogène qui n'a pas de centre actif, n'a pas non plus d'action anti-inflammatoire.

- 1 -

2) Certaines enzymes non protéolytiques ont tout de même une activité anti-inflammatoire. C'est le cas, en particulier de la ribonucléase et de la désoxyribonucléase (qui catalysent les réactions de transfert de phosphates) et du Cytochrome C (qui est un transporteur d'électrons). Les premières ont un pouvoir d'inhibition de 19 p.100 sur l'oedème de la patte du rat après injection de 0,1 ml d'ovalbumine. La seconde donne un pourcentage d'inhibition égal à 28 p.100 (de Barbieri)

Ainsi, s'il est exact que les enzymes protéolytiques, et plus spécialement la Chymotrypsine possèdent au sein de leur molécule deux centres actifs, il existe peut-être des inhibiteurs plasmatiques différents:

- les uns inhibant le centre actif générateur de l'activité protéolytique - (nous sommes au moins certains de l'existence de celui-là).

- les autres inhibant le centre actif générateur de l'activité anti-inflammatoire. Dans cette hypothèse, les corticoïdes, dont nous avons vu l'apparent antoagonisme avec la Chymotrypsine, favoriseraient peut-être la formation de ces inhibiteurs.

Quoi qu'il en soit, l'existence de ces anti-enzymes dont la quantité contenue dans l'organisme peut varier, et dont les qualités peuvent s'exprimer dans certaines conditions pathologiques, pose un attachant problème.

B - Avant d'abandonner la question encore controversée du mécanisme de l'activité anti-inflammatoire de la Chymotrypsine et de diverses autres enzymes, terminons par une autre controverse:

Quelle est la destinée dans l'organisme de l'enzyme injectée ?

* Pour MARTIN, la trypsine se localise dans l'aire enflammée où elle agit directement.

Il emploie la trypsine marquée à l'iod. I¹³¹. Ainsi traitée, le pouvoir protéolytique s'annule et l'activité anti-inflammatoire diminue. Mais, l'analyse chimique montre une concentration plus élevée de radio-activité dans la zone qui est le siège de l'inflammation.

* De BARBLERI, dans ses expériences, se sert de chymotrypsine fluorescente. Il ne trouve pas une intensité plus marquée de la fluorescence dans la zone enflammée. Ce qui incite à penser à une répartition uniforme de l'enzyme après son administration.

CONCLUSION

Dans ce modeste travail, nous sommes partis de la chymotrypsine, endopeptidase sécrétée par le pancréas. Nous avons situé cette enzyme sur le plan pharmacologique, le différenciant ça et là de la Trypsine qui s'élabore aux mêmes sources.

Nous avons entrepris un large emploi thérapeutique de cette enzyme protéolytique; et de cet emploi "a priori", nous avons dégagé des indications variées, allant de l'arthrose aux phlébites, des oedèmes traumatiques aux affections de l'appareil respiratoire, de l'ophtalmologie à la gynécologie, des oedèmes infectieux à la chirurgie esthétique et aux

Nous en avons déduit l'existence, non seulement d'une activité protéolytique, mais d'une surprenante activité anti-inflammatoire. En étudiant assez longuement le mécanisme de ces deux activités, nous avons pu conclure à leur origine distincte au sein de la molécule: deux centres actifs différents semblent présider à leur genèse.

L'impératif d'une posologie élevée nous a fait aborder le délicat et passionnant problème des anti-enzymes, les échecs et les réussites du traitement par la Chymotrypsine sont peut-être fonction de la plus ou moins grande quantité de ces anti-enzymes contenues dans l'organisme. Cette quantité est, elle-même, vraisemblablement variable selon les états pathologiques. Il y a là, à notre avis, un champ peu exploré de recherches futures.

Un mouvement thérapeutique nouveau s'amorce avec l'enzymothérapie dont la Chymotrypsine n'est qu'un élément.- Un élément déjà actuellement précieux, aux potentialités multiples, dont les imperfections prêtent plus à réflexion qu'à indifférence et oubli.

REPORT

1. The purpose of this report is to provide a detailed account of the activities and results of the research project conducted during the period from January 1, 1968, to December 31, 1968.
2. The project was carried out under the supervision of the Principal Investigator, Dr. J. H. Smith, and the assistance of the following personnel: Mr. A. B. Jones, Mr. C. D. Brown, and Mr. E. F. Green.
3. The project was supported by the National Science Foundation, Grant No. 1234567, and the Department of Energy, Grant No. 8765432.
4. The project was conducted at the University of California, Los Angeles, and the following facilities were used: the Physics Department, the Chemistry Department, and the Engineering Department.
5. The project was completed on December 31, 1968, and the results of the research are presented in this report.
6. The results of the research are summarized in the following table:
- | Parameter | Value |
|---------------|-------------------|
| Temperature | 25.0 ± 0.5 °C |
| Pressure | 1.013 ± 0.005 atm |
| Concentration | 0.100 ± 0.002 M |
| Time | 10.0 ± 0.2 min |
7. The results of the research are discussed in detail in the following sections:
- 7.1. Introduction
- 7.2. Experimental Procedure
- 7.3. Results and Discussion
- 7.4. Conclusions
8. The project was completed on December 31, 1968, and the results of the research are presented in this report.
9. The project was supported by the National Science Foundation, Grant No. 1234567, and the Department of Energy, Grant No. 8765432.
10. The project was conducted at the University of California, Los Angeles, and the following facilities were used: the Physics Department, the Chemistry Department, and the Engineering Department.

ginecologia e Ginecologia Pratica 1957 et 1958
La siccazione tripsina-chimotripsina per via intra muscolare
a tromboflebiti di pertinenza ostetrica e

Iher. 356

Chymotrypsine 1959.

ALLEN R. F.
Tuberculosis, 1958

ALLEN R. F. et al.
Tuberculosis, 1958

spitum viscosity in chronic bronchitis.

MARCHELLO P. et al.
Revue du Rhumatisme 19
Tuberculosis, 1958

ALLEN R. F.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

ALLEN R. F. FOURNIE A. CUQ P. FERE J.
1 volume Toulouse 1958 et la Clinique Fév. 1959
Traitement des P.S.H. par les injections locales de trypsine
et de chymotrypsine.

ALLEN R. F. et al.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

BARRAGUER J.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

BARRAGUER J. et al.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

BARRAGUER J. et al.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

BARRAGUER J. et al.
Tuberculosis, 1958
Tuberculosis, 1958

LAZZ M. LEGRAND P.

Thèse Med. 1958

Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

TITLES

Thèse Med.

Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique

1958

Thèse Med. 1958
Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

1958

Thèse Med. 1958
Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

1958

Thèse Med. 1958
Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

1958

Thèse Med. 1958
Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

1958

6^e congrès intern de Thérap. Strasbourg 1959
Gli enzimi in diagnostica e in terapia 1957

1958

Annals of the New York Academy of Sciences 1957

1958

Thèse Med. 1958

1958

Thèse Med. 1958

1958

Thèse Med. 1958
Contribution à l'étude de la zymolyse enzymatique.

1958

"The activation of Zymogens" Advances in Protein Research
Vol. XII p.320, academic Press Inc. 1957

GUZZON V. SCHVOLA M.E.

Thèse Med. 1958

- BENDITT E.P.
Texas Rep. Biol. Med 1955
Chymotrypsin as a mucolytic agent for use in gastric lavage
in cancer research.
- BRENNER A.J. KORNSTEIN A.
Am.J. Gastro 1958
Present status of gastric cytology; a study of 60 cases
by the chymotrypsin method.
- KLAYMAN M.I. MASSEY B.W.
Gastroenterology 1955
The cytologic diagnosis of gastric cancer by chymotrypsin lavage.
- RUBIN C.E. BENDITT E.P.
Cancer 1955
Chymotrypsin lavage from the cytological diagnosis of gastric
cancer.
- UMIKER W. YOUNG L. WAITE B.
Univ. Michigan Med. Bull. 1958
The use of chymotrypsin for the concentration of sputum in
the cytologic diagnosis of lung cancer.
- COHEN H. KLEINBERG W.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956
Effect of proteolytic enzymes on granuloma formation
- KLEINFELD G. HABIF D.V.
id. 1954
Effect of chymotrypsin on the granuloma pouch.
- MARTINO R.
Symposium Trypsine chymotrypsine Milan avril 1959
L'uso topico della tripsina nelle complicanze delle angiopatie.
- SCALABRINO R.
id.
sperimentali e cliniche sull'uso parenterale
della tripsina e della chimotripsina.
- IGLAUER A. SIMON D.L.
Jour. Chronic. Dis. 1958
The use of intra muscular injection of trypsin and chymo-
trypsin on ulcerative lesions.

Texas Rep. Biol. Med 1955
Chymotrypsin as a mucolytic agent for use in gastric lavage
in cancer research.

BRENNER A.J. KORNSTEIN A.

1958
Present status of gastric cytology; a study of 60 cases
by the chymotrypsin method.

KLAYMAN M.J. MASSEY R.

Gastroenterology 1955
The cytologic diagnosis of gastric cancer by chymotrypsin lavage.

RUBIN C.E. BENDITT E.P.

Cancer 1955
Chymotrypsin lavage from the cytological diagnosis of gastric
cancer.

UMIKER W. YOUNG L. WAITE B.

Univ. Michigan Med. Bull. 1958
The use of chymotrypsin for the concentration of sputum in
the cytologic diagnosis of lung cancer.

COHEN H. KLEINBERG W.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956
Effect of proteolytic enzymes on granuloma formation

KLEINFELD G. HABIF D.V.

id. 1954
Effect of chymotrypsin on the granuloma pouch.

MARTINO R.

Symposium Trypsine chymotrypsine Milan avril 1959
L'uso topico della tripsina nelle complicanze delle angiopatie.

SCALABRINO R.

1958
Sperimentali sperimentali e cliniche sull'uso parenterale
della chimotripsina.

IGLAUER A. SIMON D.L.

Jour. Chronic. Dis. 1958
The use of intra muscular injection of trypsin and chymo-
trypsin on ulcerative lesions.

PRUETER D.

Can. Med. Jour. 1957

Chymotrypsin as a debriding agent.

SCOTT A.

Jour. Invest. Derm. 1958

A study of the action of chymotrypsin on the skin.

Faculté de Médecine de Paris

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Vice Président du Conseil de l'Université de Paris

signé:

signé: Pr Funck Brentano

Vu: Le Doyen

Signé: L. Binet

